

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 765 108

②① N° d'enregistrement national : **97 07942**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 35/78, A 61 K 7/48 // (A 61 K 35/78, 31:19,
31:195)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 25.06.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 31.12.98 Bulletin 98/53.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRO-
DUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC
SOCIETE ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : STOLTZ CORINNE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME
POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCE-
DES GEORGES CLAUDE.

⑤④ COMPOSITION COMPRENANT DU GLUCONATE DE ZINC ET LES CONSTITUANTS D'UN EXTRAIT DE
PLANTE RICHE EN TANINS ET UTILISATION EN COSMETIQUE.

⑤⑦ Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à ti-
tre de principe actif, les constituants d'au moins un extrait et/
ou d'au moins une teinture de matières premières végétales
riches en tannins et du gluconate de zinc.
Application en cosmétique.

FR 2 765 108 - A1



La présente invention a pour objet une nouvelle composition cosmétique.

10 La plupart des problèmes liés à la peau tels que les pellicules, les comédons, les kystes, les « points noirs », ou toutes autres manifestations affectant l'esthétique du corps humain, sont liés à la présence de germes bactériens qui, notamment à cause de leurs enzymes, induisent une réaction de celle-ci comme par exemple, une inflammation.

15 Parmi ces problèmes de peau, on peut citer l'acné, qui est une affection cutanée fréquente touchant, à la date de dépôt de la présente demande de brevet, environ cinq millions de personnes dans ce pays; la forme la plus fréquente est l'acné polymorphe juvénile qui apparaît à la puberté.

20 L'acné se déclenche au niveau du follicule pilo-sébacé en provoquant simultanément l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'hypersécrétion sébacée ainsi que la prolifération bactérienne au niveau du follicule pilo-sébacé

L'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé conduit à son obstruction, 25 qui à son tour favorise l'implantation d'un germe retrouvé fréquemment dans cette pathologie: le Propionibacterium acnes.

L'hypersécrétion sébacée est un facteur constant au cours de l'acné; elle provient d'une sensibilité accrue de la glande sébacée aux androgènes, ce qui conduit à la sécrétion plus importante de sébum. En raison de

l'hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, l'élimination du sébum est gênée, voire empêchée, et cela induit la formation de comédons et de microkystes fermés. Le sébum ainsi accumulé dans un follicule devient alors un lieu de prolifération bactérienne. Le sébum, riche en triglycérides, est alors très
5 rapidement dégradé en acides gras libres (AGL) par les lipases provenant des germes bactériens. Les acides gras libres ainsi formés, s'oxydent au contact de l'oxygène de l'air, notamment en peroxydes, qui entretiennent, voir aggravent, l'inflammation locale.

Que ce soit sur une peau saine ou acnéique, la flore bactérienne
10 que l'on rencontre à la surface de celle-ci ou à l'intérieur des comédons est qualitativement la même: il s'agit de levures telles que Pityrosporum ovale et Pityrosporum orbiculare, de staphylocoques tels que Staphylococcus epidermis, Staphylococcus capitis ou Staphylococcus hominis ou encore de propionibactéries telle que Propionibacterium acnes.

15 Propionibacterium acnes produit des lipases qui sont capables d'hydrolyser les triglycérides du sébum en acides gras libres. Les acides gras libres sont connus pour être comédogènes, c'est à dire qu'il peuvent provoquer une hyperkératose folliculaire. Ainsi, la colonisation du follicule par ces bactéries détermine une autre source de matière comédogénique
20 qui, par la suite, provoquera le développement de micro-comédons. Propionibacterium acnes est aussi responsable de l'accumulation de leucocytes neutrophiles et indirectement de lymphocytes mononucléaires, entraînant ainsi le développement d'une inflammation et la mise en jeu d'une réponse immunitaire.

25 Les staphylocoques précédemment nommés colonisent aussi bien les peaux saines que les lésions acnéiques, dans lesquelles on les rencontre avec une fréquence comparable à celle de Propionibacterium acnes; 70 à 75% des comédons sont colonisés, soit par des staphylocoques, soit par des propionibactéries avec en moyenne 10^4 à 10^5

bactéries par comédons. Le fait que les comédons soient ouverts (points noirs) ou fermés (microkystes) ne semble pas avoir d'influence qualitative sur la prolifération de ces deux types de bactéries. Staphylococcus epidermis sécrète l'élastase, responsable des lésions d'élastolyse périfolliculaire.

Les Pityrosporum, tel que ceux précédemment nommés, sont présents en des quantités du même ordre que les staphylocoques ou que les propionibactéries ; bien qu'aérobies, on peut les rencontrer dans les couches profondes du follicule ainsi que dans les comédons fermés.

La demanderesse a donc cherché à développer une composition efficace contre les méfaits provoqués par les germes présents sur la peau et notamment contre les méfaits provoqués par les enzymes qui entretiennent et développent le processus inflammatoire.

L'invention a pour objet une composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, les constituants d'au moins un extrait et/ou d'une teinture de matières premières végétales riches en tannins (I) et du gluconate de zinc.

Dans la définition de la composition objet de la présente invention, les mots extrait et teinture sont utilisés dans leurs sens respectifs tels qu'ils sont établis dans l'édition de 1997 de la Pharmacopée Européenne ; les extraits (extracts) sont des préparations concentrées, liquides, solides ou de consistance intermédiaire, généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées. Les teintures (tincturae) sont des préparations généralement obtenues à partir de matières premières végétales ou animales séchées.

Par extraits ou teintures de matières végétales riches en tannins, on désigne notamment les extraits de rathania, de thé, de cannelle, de saules ou de hamamelis. Ces extraits de plantes sont disponibles dans le commerce. Certains sont inscrits aux pharmacopées française et/ou européenne.

L'invention a plus particulièrement pour objet la composition telle que décrite précédemment dans laquelle l'extrait ou teinture de matières végétales riches en tannins est un extrait de cannelle.

Outre les principes actifs, la composition selon l'invention contient
5 des véhicules minéraux ou organiques couramment utilisés dans la fabrication de compositions destinées à être formulées en préparations à usage cosmétique et/ou pharmaceutique; on peut citer par exemple l'eau, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'hexylèneglycol ou la glycérine.

Dans un aspect préféré de la présente invention la composition telle
10 que décrite précédemment comprend de 0,1% à 10% en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou une teinture de matières végétales riches en tannins et de 0,1 % à 10 % de gluconate de zinc.

Selon la Pharmacopée Européenne, les extraits peuvent être sous forme d'extraits fluides, d'extraits mous ou fermes ou d'extraits secs.

15 Dans la définition précédente de la composition selon l'invention, les pourcentages pondéraux en constituants de l'extrait ou de la teinture correspondent aux pourcentages pondéraux en résidu sec, ledit résidu sec étant obtenu par évaporation du solvant et dessiccation dudit extrait ou de ladite teinture à des conditions opératoires auxquelles l'altération des
20 constituants est minime.

La composition selon l'invention peut aussi comprendre de 0,1 % à 10 % d'aspartate de magnésium et de potassium.

Dans un aspect préféré de la présente invention, la composition telle que décrite précédemment comprend de 0,5 % à 5 % en poids de
25 constituants d'un extrait de cannelle.

La composition selon l'invention est utilisée en cosmétique. Comme le montrent les exemples suivants, la composition selon l'invention se caractérise de façon inattendue par une triple activité, anti-5 α -réductase, anti-lipase et anti-bactérienne.

Ceci permet de l'utiliser notamment, pour apaiser et/ou protéger les peaux, sensibles, hydrater les peaux sèches, ralentir le vieillissement de la peau et /ou traiter les peaux à tendance acnéique; dans cette dernière indication la composition selon l'invention peut être utilisée comme
5 traitement complémentaire au traitement médical de l'acné.

La composition selon l'invention est aussi utilisée pour la désinfection de la peau et des muqueuses. Dans ce cas il peut s'agir d'un simple acte d'hygiène corporelle ou d'un traitement complémentaire au traitement médical d'une infection.

10 La composition selon l'invention est aussi utilisée dans le traitement du cuir chevelu notamment comme actif anti-pelliculaire.

Ces utilisations constituent aussi en elles-mêmes un objet de la présente invention.

Selon l'utilisation, la composition telle que décrite précédemment est
15 mise en oeuvre à des concentrations différentes et dans une formulation appropriée à cette utilisation; de telles compositions cosmétiques se présentent habituellement sous forme de solutions aqueuses, de solutions alcooliques diluées, ou d'émulsions simples ou multiples, telles que les émulsion eau dans huile (E/H), huile dans eau (H/E) ou eau dans huile dans
20 eau (E/H/E). Comme formulation cosmétique on peut citer, les crèmes, les laits, les lotions, les lingettes, les gels douches les savons, les savons liquides, les syndets, les produits d'hygiène intime, ou les shampoings.

De telles formulations sont connues de l'homme du métier; leur préparation sont décrites par exemple dans les demandes de brevet
25 publiées sous les numéros, WO92/06778, WO93/28204, WO95/13863, WO95/35089, ou WO96/22109.

L'invention a donc aussi pour objet une formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que décrite précédemment, dans un ou plusieurs
30 excipients cosmétiquement acceptables, et notamment une formulation

cosmétique sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base d'alcools gras.

Comme composition auto-émulsionnable préférée, on peut citer le
5 MONTANOV 68° commercialisé par la société SEPPIC.

Le terme dilution employé dans ce qui précède, englobe dans son acception la plus large, toutes les étapes permettant de passer de la composition telle que définie précédemment à la formulation cosmétique destinée à être commercialisée.

10 Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

Dans un autre mode préféré de la présente invention, la formulation cosmétique est une formule moussante ou un shampoing antipelliculaire.

L'invention a particulièrement pour objet une formulation cosmétique
15 comprenant à titre de principe actif, de 0,00005% à 1% en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis. et de 0,000025 % à 1% de gluconate de zinc.

20 L'invention a tout particulièrement pour objet une formulation cosmétique comprenant comme principe actif,

de 0,05 % à 0,2 % en poids de constituants d'un extrait riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis. et de 0,025% à 0,2 % de gluconate de zinc,

25 et une formulation cosmétique comprenant comme principe actif,

de 0,0001 % à 0,005 % en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis. et de 0,0001 % à 0,0005% de gluconate de zinc.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLES :

A) PREPARATION DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION

5

Composition A

On mélange sous agitation les composés suivants :

- . butylène glycol
 - . glycérine
 - . Tris (Tris hydroxyméthyl aminométhane ou trométhamine) :
- 10 quantité suffisante pour obtenir un pH d'environ 5,0 à 6,0 ;
- . Sepicide® HB ;
 - . Eau.

On obtient ainsi une solution liquide, stable, inodore et hydrosoluble dont le pH est d'environ 5,6 à laquelle on ajoute sous agitation une solution

15 aqueuse d'un extrait sec de cannelle (commercialisé par la Société ALBAN MULLER INTERNATIONAL ; et une solution aqueuse de gluconate de zinc ; le mélange ainsi obtenu est filtré sur un filtre membrane (environ 3 μ) pour obtenir la composition A contenant environ :

- . 10 % en poids de glycérine ;
- 20
- . 10 % en poids de butylèneglycol ;
 - . 3 % en poids de constituants de l'extrait de cannelle ; et,
 - . 2 % en poids de gluconate de zinc..

B) MISE EN EVIDENCE DES PROPRIETES ANTI-5 α -REDUCTASE

25 **DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.**

a) Principe du test

Les enzymes du type 5-alpha-réductase transforment la testostérone en 5-déhydrotestostérone (5-HT). L'activité de la 5-alpha-réductase est importante sur la peau, notamment dans les zones périénales. Elle est

présente dans les glandes sébacées et les glandes apocrines (sueur), dans les kératinocytes et les fibroblastes.

La testostérone marquée au carbone 14 est incubée en présence de microsomes de peau humaine, préparée selon la méthode décrite par
5 VOIGT et al. (1970) J. Biol. Chem., 245, 5594-5599, en absence et en présence du composé à tester ou en présence de finastéride, utilisée comme molécule inhibitrice de référence.

Après extraction et séchage des stéroïdes, chromatographie et quantification de la transformation NADPH-dépendante de la ^{14}C
10 testostérone, les résultats des essais sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'activité 5-alpha-réductase.

b) résultats

En mettant en oeuvre ce test avec une composition selon l'invention
15 contenant un extrait de cannelle et du gluconate de zinc, on a observé une synergie entre ces deux produits.

Pour cette activité, il est donc avantageux de combiner des extraits de matières premières végétales riches en tannins et du gluconate de zinc.

20 C) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-LIPASE DES COMPOSITIONS SELON L'INVENTION.

a) Principe du test

Il s'agit du dosage des acides gras libres obtenus par dégradations
25 des triglycérides par la lipase.

Dans un tube, on met en présence une quantité connue de triglycérides (« Lipase Substrate » commercialisé par la Société SIGMA), une quantité connue de lipase (« Enzyme Control 2E » commercialisé par la Société SIGMA), et la composition à tester. Après une période d'incubation
30 de trois heures à 37°C, on stoppe la réaction enzymatique et l'on dose les

acides gras libres formés par titrage avec de la soude 0,05 M. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'enzyme par la composition considérée en le comparant avec un essai témoin.

5 b) résultats

On a dilué au 1/15^e dans l'eau la composition A pour obtenir la composition A₁ ayant les concentrations en principe actif suivantes :

- . gluconate de zinc : 0,13 %
- . extrait de cannelle : 0,19 %.

10 Alors que le gluconate de zinc à 0,13 % conduit à un pourcentage d'inhibition de 40 % et que l'extrait de cannelle à 0,19 % conduit à un pourcentage d'inhibition de 16 %, la composition A₁ conduit à un pourcentage d'inhibition de 68,5 %, tandis que la simple addition des effets donnerait 56 % d'inhibition.

15 Ceci démontre bien la synergie existant entre les deux principes actifs.

Cet essai montre l'avantage qu'il y a à utiliser des compositions selon l'invention contenant à la fois des extraits de matières premières végétales riches en tannins et du gluconate de zinc.

20

D) MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANTI-MICROBIENNE
SELON L'INVENTION.

25 On a déterminé la concentration minimum inhibitrice à pH5 en composition selon l'invention de la croissance des souches suivantes :

- Propionibacterium acnes
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermis.

On obtient les résultats suivants :

	(II) gluconate de zinc seul	(I) extrait de cannelle seul	(I) + (II) combinaison des produits
P. acnes	1 %	2 %	0,25 % (II) + 0,5 % (I)
Staph. aureus	0,5 %	2,5 %	0,10 % (II) + 0,75 % (I)
Staph. epidermis	0,5 %	2 %	0,10 % (II) + 0,25 % (I)

5 Ces résultats font apparaître une synergie de l'activité anti-microbienne inhérente à la combinaison des produits (I) et (II).

Ces essais montrent l'avantage qu'il y a à combiner dans une même formulation des extraits de matières premières végétales riches en tannins et du gluconate de zinc.

REVENDECATIONS

1. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, les constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins et du gluconate de zinc.

2. Composition telle que définie à la revendication 1, dans laquelle l'extrait et/ou la teinture de matières végétales riches en tannins est choisi parmi les extraits de rathania, de thé, de cannelle, de saules, de hamamelis.

3. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle l'extrait et/ou la teinture de matières végétales riches en tannins est un extrait de cannelle.

4. Composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, contenant de 0,1% à 10% en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou une teinture de matières végétales riches en tannins et de 0,1 % à 10 % de gluconate de zinc;

5. Composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 4 comprenant en outre de 0,1 % à 10 % d'aspartate de magnésium et de potassium.

6. Composition telle que définie à la revendication 4, comprenant de 0,5 % à 5 % en poids de constituants d'un extrait de cannelle.

7. Utilisation de la composition telle que définie à l'une des revendications 1 à 6 en cosmétique.

8. Utilisation selon la revendication 7 pour apaiser /ou protéger les peaux sensibles, pour hydrater les peaux sèches, et/ou pour ralentir le vieillissement de la peau, et/ou traiter le cuir chevelu.

9. Utilisation selon la revendication 7 pour désinfecter la peau et les muqueuses.

10. Utilisation selon la revendication 7 pour traiter les peaux à tendance acnéique.

11. Formulation cosmétique susceptible d'être obtenue par dilution du 1/10 jusqu'au 1/20000 de la composition telle que définie par l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans un ou plusieurs excipients cosmétiquement acceptables.

- 5 12. Formulation telle que définie à la revendication 11 sous forme d'une émulsion huile dans eau ayant l'aspect d'un lait ayant une viscosité inférieure à 1Pa.s. comprenant comme émulsionnant une composition auto-émulsionnable à base à base d'alcools gras.

- 10 13. Formulation telle que définie à la revendication 13, sous forme d'une lotion pour traiter les peaux à tendance acnéique.

14. Formulation telle que définie à la revendication 13 sous forme d'une formule moussante ou un shampoing antipelliculaire.

- 15 15. Formulation cosmétique comprenant à titre de principe actif de 0,00005% à 1% en poids de constituants d'au moins un extrait et/ou d'au moins une teinture de matières premières végétales riches en tannins et de 0,000025% à 1 % de gluconate de zinc.

- 20 16. Formulation cosmétique comprenant comme principe actif, de 0,05 % à 0,2 % en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saule, ou de hamamelis et de 0.025% à 0.2% de gluconate de zinc.

- 25 17. Formulation cosmétique comprenant comme principe actif de 0,0001 % à 0,005% en poids de constituants d'un extrait de matières premières végétales riches en tannins choisi parmi les extraits de cannelle, de rathania, de thé, de saules, ou de hamamelis et de 0,0001 % à 0,0005 % en poids de gluconate de zinc.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 543941
FR 9707942

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US 4 652 445 A (P. ORT) * revendications 1-23 * * colonne 1, ligne 44 - ligne 60 * ---	1,7,8
A	EP 0 496 649 A (SYNTHELABO) * revendications 1,8 * * page 5, ligne 32 - ligne 49 * ---	1,2,7,8
A	FR 2 706 769 A (SEDERMA ET AL) * revendications 1-4,10,11,13-17 * ---	1,7-10
A	US 4 428 933 A (JOHN R. KING) * revendications 1-8 * ---	1,7,8,10
A	DATABASE WPI Week 8430 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 84-186511 XP002060291 & RO 83 061 A (NIVEA PROD COSMETIC) , 30 janvier 1984 * abrégé * -----	1,7,9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
27 mars 1998		Siatou, E
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		